

**ZUR PHARMAKOKINETIK VON
CARBENICILLIN, OXACILLIN UND DER
KOMBINATION VON
CARBENICILLIN MIT OXACILLIN**

Brunno Seitz

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551913_0016

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Betke

ZUR PHARMAKOKINETIK VON CARBENICILLIN, OXACILLIN
UND DER KOMBINATION VON CARBENICILLIN MIT OXACILLIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bruno Seitz

aus

Augsburg

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Adam

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Betke

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Mai 1980



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	2
2.1 Versuchspersonen und Versuchszeitraum	2
2.2 Substanzen	3
2.3 Blutentnahmen und Harnsammelperioden	3
2.4 Verarbeitung der Proben und Konzentrationsbestimmungen	4
2.4.1 Antibiotikanachweis	4
2.4.1.1 Nachweis von Carbenicillin	4
2.4.1.2 Nachweis von Oxacillin	5
2.4.1.3 Testtechnik	5
2.4.1.4 Eichwerte und Standardlösung	6
2.4.1.5 Nachweisgrenzen und Auswertung	6
3. Rechnerische Auswertung	7
4. Ergebnisse	11
4.1 Serumspiegelbestimmungen und Harnausscheidung von Carbenicillin 7,5 g i.v. (Microcillin ^R) und Oxacillin 2,5 g i.v. (Stapenor ^R) sowie der Kombination von Carbenicillin 7,5 g + Oxacillin 2,5 g i.v. (Resistopen ^R)	11
4.1.1 Die Carbenicillin-Serumspiegel	11
4.1.2 Die Oxacillin-Serumspiegel	12
4.1.3 Die Carbenicillin-Konzentrationen im Serum	12
4.1.4 Die Oxacillin-Konzentrationen im Serum	13
5. Diskussion	15
6. Zusammenfassung	20
7. Tabellen und Abbildungen	21
8. Literaturverzeichnis	34

1. EINLEITUNG

Carbenicillin ist ein seit langem in der Klinik eingeführtes Penicillin-Derivat, das vor allem gegen klinische Problemkeime, wie z.B. Proteus-Spezies und Pseudomonas aeruginosa eingesetzt wird (8).

Sein bekannter Mangel an Penicillinasestabilität läßt es sinnvoll erscheinen, Carbenicillin in Kombination mit einem penicillinasestabilen Penicillin aus der Isoxazolylreihe, z.B. dem Oxacillin, klinisch einzusetzen. Diese Kombination erscheint dann angebracht, wenn penicillinasebildende Keime nicht sicher ausgeschlossen werden können. Hinzu kommt die für die Klinik vorteilhafte geringere Toxizität der Penicilline im Vergleich zu den Cephalosporinen.

Da das pharmakokinetische Verhalten zweier gleichzeitig applizierter Penicilline und eine mögliche gegenseitige Beeinflussung der beiden Substanzen während der Elimination bisher nicht ausreichend untersucht ist, wurden in dieser Untersuchung die pharmakokinetischen Daten von Carbenicillin allein und in Kombination mit Oxacillin ermittelt.

Es wurden

Carbenicillin 7,5 g i.v.,

Oxacillin 2,5 g i.v.

und

die Kombination Carbenicillin 7,5 g i.v. mit

Oxacillin 2,5 g i.v.

verabreicht.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1 Versuchspersonen und Versuchszeitraum

Die Ermittlung der Serumkonzentrationen, der Harnrecovery und der pharmakokinetischen Daten nach intravenöser Applikation von 7,5 g Carbenicillin, 2,5 g Oxacillin und der Kombination der beiden Substanzen erfolgte an jeweils 10 gesunden, freiwilligen Versuchspersonen. Die Serumkonzentrationen wurden nach Applikation von 7,5 g Carbenicillin an 2 weibliche und 8 männliche Probanden (Durchschnittsgewicht 68 kg, mittleres Alter 26 J.), 2,5 g Oxacillin an 3 weibliche und 7 männliche Probanden (Durchschnittsgewicht 67 kg, mittleres Alter 27 J.), sowie der Kombination beider Substanzen an 2 weibliche und 8 männliche Probanden (Durchschnittsgewicht 68 kg, mittleres Alter 27 J., ermittelt.

Der Versuchszeitraum erstreckte sich vom September 1976 bis Juli 1977.

Von allen Versuchspersonen liegen schriftliche Einverständniserklärungen vor.

Die Probanden waren angewiesen, am Abend vor dem Versuch ihre übliche Mahlzeit zu sich zu nehmen, jedoch Alkoholgenuß in größeren Mengen zu vermeiden. Vor Versuchsbeginn hatten die Probanden normal gefrühstückt. Eine besondere Ruhestellung während des Versuchs wurde nicht eingenommen; die Probanden konnten sich normal bewegen.

Bei allen Versuchspersonen wurde vor Versuchsbeginn die Nierenfunktion kontrolliert: Harnstoff-N und Serumkreatinin waren in allen Fällen im Bereich der Norm. Außerdem wurden die üblichen klinischen Serum- (Transaminasen usw.), Blut- (Blutbild, BKS usw.) und Harnuntersuchungen durchgeführt. Sowohl hier, als auch bei Anamneseerhebung und klinisch physikalischen

Untersuchungen ergaben sich weder vor, noch während noch nach dem Versuch Abweichungen von der Norm.

2.2 Substanzen

Es wurden folgende Präparate verabreicht:

Carbenicillin (Microcillin^R), Ch. Nr. 4073 A

Oxacillin (Stapenor^R), Ch. Nr. 6162 P, 2315 M

Carbenicillin + Oxacillin (Resistopen^R), Ch. Nr. 2376 N

Die Substanzen wurden unmittelbar vor Versuchsbeginn in Wasser für Injektionszwecke (Bayer) gelöst und zwar:

Microcillin^R (7,5 g) in 37,5 ml

Stapenor^R (2,5 g) in 12,5 ml

Resistopen^R (10 g) in 50 ml

2.3 Blutentnahmen und Harnsammelperioden

Vor der Antibiotikuminjektion wurde von jeder Versuchsperson eine Serumprobe als Leerwert entnommen. Sämtliche Leerwerte zeigten keine antibakterielle Aktivität.

Die Dauer der intravenösen Injektion betrug einheitlich 10 Minuten für Einzelsubstanzen und Kombination. Sie wurde mit einem Infusomaten in eine Cubitalvene vorgenommen.

Sämtliche Blutentnahmen erfolgten am gegenüberliegenden Arm exakt 10, 30, 60, 120, 180, 240 und 360 Minuten nach Beginn der jeweiligen Injektion.

Von jeder Versuchsperson wurde Harn in folgenden Perioden gesammelt: 0-2 h, 2-4 h, 4-6 h, 6-8 h.

2.4 Verarbeitung der Proben und Konzentrationsbestimmungen

Alle Proben wurden sofort verarbeitet und nicht gelagert. Sämtliche Blutproben wurden nach der Entnahme 10 Minuten bei 3 000 Umdrehungen pro min. zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und verarbeitet.

Bei den Urinproben wurde die Gesamtmenge gemessen und jeweils 5 ml der mikrobiologischen Bestimmung zugeführt.

Die Bestimmungen der Serum- und Harnkonzentrationen erfolgten im Agar-Diffusionstest (11). Es wurde das Lochverfahren in der Modifikation nach Benett et al. (2) verwendet. Für die Spiegelbestimmungen nach simultaner Injektion der beiden Penicilline wurde das bei Naumann et al. (12) beschriebene Verfahren zu Grunde gelegt.

Als Base-Agar diente Antibiotica-Agar Nr. 5 (Merck, Nr. 5271). 14,5 ml des autoklavierten Agars wurden in eine Petri-Schale aus Plastikmaterial (90 mm Ø) einpipettiert und ca. zwei Stunden bei 37° C getrocknet.

Als Seed-Agar wurde Antibiotica-Agar Nr. 11 (Merck, Nr. 5269) verwendet. Jeweils 5 ml dieses autoklavierten Agars wurden mit 0,2 ml einer Suspension des Teststammes beimpft und nach kräftigem Schütteln auf die vorbereitete Petri-Schale mit Base-Agar aufgebracht.

2.4.1 Antibiotikanachweis

2.4.1.1 Nachweis von Carbenicillin

In den Seed-Agar wurden pro Platte 0,2 ml einer Suspension des Stammes *Sarcina lutea* (ATCC9341) eingebracht. Die Keimsuspension enthielt nach 16-stündiger Bebrütung einer von der Platte überimpften Kolonie in Nährbouillon ca. 10^8 Keime/ml.

Die minimale Hemmkonzentration des Stammes betrug für Carbenicillin 1,2 $\mu\text{g/ml}$.

Bei gleichzeitiger Oxacillin-Applikation wurden in den Seed-Agar pro Platte 0,2 ml einer Suspension des oxacillinresistenten Stammes von *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 "Ellsworth" eingebracht.

Die minimale Hemmkonzentration dieses Stammes betrug für Carbenicillin 2,5 $\mu\text{g/ml}$, für Oxacillin lag sie über 100 $\mu\text{g/ml}$.

2.4.1.2 Nachweis von Oxacillin

In den Seed-Agar wurden pro Platte 0,2 ml einer Suspension des Stammes *Sarcina lutea* (ATCC 9341) eingebracht. Die minimale Hemmkonzentration dieses Stammes betrug für Oxacillin 0,1 $\mu\text{g/ml}$.

Die Inaktivierung des Carbenicillin-Anteils bei der Kombinationsversuchsreihe erfolgte mittels Penicillinase (PENASE-Difco, Nr. 0345-63, 2000 IU/ml). In den Seed-Agar wurden bei Anwesenheit von Carbenicillin 40 IU/ml eingebracht. Bei dieser Penicillinase-Konzentration betrug die minimale Hemmkonzentration des Teststammes für Oxacillin 0,25 $\mu\text{g/ml}$, für Carbenicillin lag sie bei 75 $\mu\text{g/ml}$. Eine Konkurrenz der Carbenicillin-Hemmhöfe war bei den verwendeten Verdünnungen somit ausgeschlossen.

2.4.1.3 Testtechnik

Die zu untersuchenden Proben (Serum oder Urin) wurden nach entsprechender Verdünnung in die zuvor mit einem sterilen Korkbohrer von 10 mm $\varnothing$ aus dem Agar ausgestanzten Löcher in einer Menge von 0,2 ml exakt eingipettiert. Jedes zweite Loch von insgesamt 6 einer Platte enthielt eine Standardlösung bekannter Konzentration. Jede Probe wurde auf zwei Platten getestet.

Das zu untersuchende Serum wurde in Phosphatpufferlösung (pH 7,0) plus Humanserum im Mischungsverhältnis 1 : 1, der zu untersuchende Urin in Phosphatpufferlösung (pH 7,0) verdünnt.

2.4.1.4 Eichwerte und Standardlösung

Eichwerte und Standardlösung wurden aus folgenden Testsubstanzen hergestellt:

Carbenicillin: Microcillin-Testsubstanz, Aktivität:
81,37 %

Oxacillin: Stapenor-Testsubstanz, Ch. Nr. 6017 P,
Aktivität: 89,1 %

Jeder Eichwert wurde auf drei Platten bestimmt.
Vier Eichwerte ergaben die Eichkurve.

2.4.1.5 Nachweisgrenzen und Auswertung

Bei Verwendung eines von unten beleuchteten Ablesegerätes mit Nonius-Meßvorrichtung konnten die Hemmhöfe mit einer Ablesegenauigkeit von 0,1 mm innerhalb folgender Bereiche gut abgelesen werden:

Carbenicillin (allein): 1,2 - 12 $\mu\text{g/ml}$

Carbenicillin (simultan): 2,5 - 30 $\mu\text{g/ml}$

Oxacillin (allein): 0,1 - 3,0 $\mu\text{g/ml}$

Oxacillin (simultan): 0,25 - 5 $\mu\text{g/ml}$

Alle zu untersuchenden Serum- bzw. Urinproben wurden mit den angegebenen Lösungen in diese Bereiche herunterverdünnt.

Die Proben wurden ca. 18 Stunden bei 37° C bebrütet.

Die Auswertung der Meßergebnisse erfolgte gegen die Eichwerte im halblogarithmischen System unter Verwendung von graphischem Papier.

3. RECHNERISCHE AUSWERTUNG

Berechnet wurden der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung ($S_{\bar{x}}$) der einzelnen Serumkonzentrationen (in $\mu\text{g/ml}$) zu den verschiedenen Entnahmezeiten und der Harnkonzentrationen (in $\mu\text{g/ml}$) der verschiedenen Sammelperioden, sowie der Einzeldaten der pharmakokinetischen Parameter des 1- und 2-Kompartimentmodells.

Die graphische Darstellung der experimentell ermittelten Serumkonzentrationen läßt erkennen, daß ein Teil der Kurven von Anfang an monoexponentiell abfällt, während andere Verläufe einen biexponentiellen Verlauf zeigen.

Aus diesem Grunde wurden die ermittelten Kurven sowohl mit einer einfachen Exponentialfunktion, als auch mit einer aus zwei Termen bestehenden Exponentialsumme approximiert.

Die zugrundeliegenden Gleichungen lauten demnach:

$$1) \quad c(t) = c_0 \times e^{-k_2 t}$$

$$2) \quad c(t) = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$$

Modelltheoretisch sagen diese beiden Formeln aus, daß im ersten Fall ein 1-Kompartiment-Modell, im letzteren ein offenes 2-Kompartiment-Modell den experimentell ermittelten Blutspiegelverlauf zutreffend beschreibt.

Meist wird in vereinfachender Weise ausschließlich mit dem 1-Kompartiment-Modell gerechnet (auch den Erörterungen der ermittelten Werte in der späteren Diskussion wurden die Parameter des 1-Kompartiment-Modells zugrundegelegt), obwohl sich bei Benutzung des 2-Kompartiment-Modells zusätzlich die Möglichkeit bietet, zu jedem beliebigen Zeitpunkt die Menge an Substanz zu bestimmen, die sich im peripheren Kompartiment befindet.

Man kann dann zwar nichts über die Konzentration in den einzelnen Körperorganen aussagen, doch läßt sich immerhin angeben, wieviel Substanz sich im peripheren und im zentralen Kompartiment befindet.

Das 1-Kompartimenten-Modell wird nach der Gleichung

$$c(t) = c_0 \times e^{-k_2 t}$$

errechnet. Dabei ergibt sich der initiale Serumspiegel (= fiktive Ausgangskonzentration) nach der Formel:

$$c_0 = F_0^\infty \times k_2 ;$$

hierbei ist k_2 die Eliminationskonstante.

Die Fläche unter der Kurve F_0^∞ errechnet sich aus den Flächen F_0^n und F_n^∞ (Restfläche), wobei F_0^n der Fläche unter den Blutspiegelwerten von t_0 nach t_n , dem Zeitpunkt der letzten Blutentnahme entspricht.

(Bestimmung mit der sogen. Trapezformel)

Das Verteilungsvolumen V ergibt sich aus dem Quotienten

$$\frac{\text{Dosis}}{\text{initialer Serumspiegel}} : V = \frac{D}{c_0}$$

Für die Ermittlung der Serumeliminations-Halbwertszeit $t_{1/2}$ gilt die Formel:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_2}$$

Die Berechnung der Werte c_0 und k_2 wurde mittels eines Programmes für lineare Regression nach logarithmischer Transformation auf dem Hewlett-Packard-Rechner 9830 A vorgenommen.

Darüberhinaus wurde die totale Clearance (TC) nach der

Formel

$$TC = V \times k_2$$

errechnet.

Aus der Summierung der Konzentrationen der in den einzelnen Harnfraktionen ausgeschiedenen, antibakteriell aktiven Substanzen errechnet sich die kumulative Ausscheidung in der Sammelperiode 0 - 8 Stunden.

Die Berechnung der Parameter des 2-Kompartimenten-Modells erfolgte nach der Gleichung:

$$c(t) = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$$

Hierbei errechnet sich die Fläche unter der Kurve der gemessenen Serumwerte nach der Gleichung:

$$F_o^\infty = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

Die fiktive Ausgangskonzentration c_p^o ergibt sich aus $A + B$. Die totale renale Clearance (TRC_{Serum}) errechnet sich aus

$$k_{el} \times V_p$$

V_p ergibt sich aus $\frac{D}{c_p^o}$, wobei D der verabreichten Dosis entspricht.

Die Eliminationskonstante k_{el} errechnet sich aus

$$\frac{\frac{c_p^o}{A} + \frac{B}{\beta}}{\quad},$$

die Transferkonstante vom zentralen in das periphere Kompartiment k_{12} nach $+ - k_{21} - k_{el}$ und die

Transferkonstante vom peripheren in das zentrale
Kompartiment k_{21} aus

$$\frac{x}{k_{e1}}$$

Das Verteilungsvolumen während der β -Phase V_D
errechnet sich aus

$$V_P \times \frac{k_{e1}}{k_{21}},$$

sowie V_T aus $V_D - V_P$.

Die Halbwertszeit in der β -Phase $t_{1/2\beta}$ ergibt sich
aus

$$\frac{\ln 2}{\beta} \quad (7).$$

Als statistisches Prüfverfahren diente der zweireihige
t-Test für unverbundene Stichproben. Für die Irrtums-
wahrscheinlichkeit der statistischen Signifikanz wurde
2p angenommen.

Die Parameter A, α, B, β der Serumkonzentrationskurven
wurden durch Regressionsrechnung und die Residual-
Methode (13) bestimmt.

4. ERGEBNISSE

- 4.1 Serumspiegelbestimmungen und Harnausscheidung von Carbenicillin 7,5 g i.v. (Microcillin^R) und Oxacillin 2,5 g i.v. (Stapenor^R) sowie der Kombination von Carbenicillin 7,5 g + Oxacillin 2,5 g i.v. (Resistopen^R)
-

4.1.1 Die Carbenicillin-Serumspiegel

nach isolierter intravenöser Gabe von 7,5 g Carbenicillin sind als Einzelwerte und als arithmetische Mittel in der Tabelle 1 und der Abbildung 1 zusammengestellt.

Der Initialspiegel lag zehn Minuten nach Beendigung der Infusion bei 2030,9 ($\pm$ 381,7) $\mu\text{g/ml}$ mit einer individuellen Schwankung von 1703,4 bis 2830,7 $\mu\text{g/ml}$. Nach sechs Stunden war ein Abfall auf einen Mittelwert von 36,2 ($\pm$ 22,7) $\mu\text{g/ml}$ erfolgt.

Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ beträgt im Mittel 64,5 ($\pm$ 10,2) Minuten mit einer individuellen Schwankungsbreite von 56,3 bis 87,7 Minuten.

Das Verteilungsvolumen liegt im Mittel bei 5,77 ($\pm$ 0,57) Ltr., die Fläche unter der Kurve beträgt 122233 ($\pm$ 23430) $\mu\text{g} \times \text{min.} \times \text{ml}^{-1}$.

Die renale Clearance liegt bei 63,3 ($\pm$ 11,3) ml/min. (s. Tabelle 9).

Die Recovery im Harn beträgt für eine 8-Stunden Sammelperiode 105,4 % der applizierten Dosis (s. Tabelle 3 und Abbildung 3).

4.1.2 Die Oxacillin-Serumspiegel dieser Versuchsreihe nach isolierter i.v.-Applikation von 2,5 g Oxacillin sind als Einzelwerte und als arithmetische Mittel in der Tabelle 5 und der Abbildung 2 zusammengestellt.

Der Initialspiegel lag nach 10 Minuten bei $379,5 (\pm 122,2) \mu\text{g/ml}$ mit einer individuellen Schwankung von 224,5 bis $591,2 \mu\text{g/ml}$. Bereits nach 180 Minuten war ein Abfall auf einen Mittelwert von $2,2 (\pm 1,2)$ erfolgt.

Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ beträgt im Mittel $24,2 (\pm 2,1)$ Minuten mit einer individuellen Schwankungsbreite von 21,59 bis 28,6 Minuten. Das Verteilungsvolumen liegt im Mittel bei $6,94 (\pm 1,78)$ Ltr., die Fläche unter der Kurve beträgt $13310 (\pm 3522) \mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ (siehe Tabelle 9).

Die Recovery im Harn beträgt für eine 8-Stunden Sammelperiode 48,6 % der applizierten Dosis (s. Tabelle 7 und Abb. 4).

4.1.3 Die Carbenicillin-Konzentrationen im Serum nach simultaner i.v.-Gabe von 7,5 g Carbenicillin in Kombination mit 2,5 g Oxacillin sind als Einzelwerte und arithmetische Mittel in der Tabelle 2 und der Abb. 1 dargestellt.

Im Vergleich zu den Serumkonzentrationen nach isolierter Carbenicillin-Gabe liegen die Werte nach kombinierter Verabreichung 10 Minuten nach Beendigung der Infusion und zu allen übrigen Entnahmezeitpunkten höher als diejenigen bei isolierter Gabe. Der Unterschied ist jedoch so geringfügig, daß eine statistische Signifikanz nicht vorhanden war. Bei den berechneten Parametern des 1-Kompartiment-Modells waren lediglich die Werte von c_0 und V_p statistisch signifikant voneinander unterschieden. Die Tabelle 9

gibt Auskunft über die einzelnen Daten. Die Harnrecovery nach Gabe der Kombination läßt mit rund 100 % der applizierten Dosis keinen Unterschied zur Elimination der Substanz nach isolierter Gabe erkennen, die bereits ebenfalls bei mehr als 100 % lag (s. Tabelle 3 und Abb. 3).

- 4.1.4 Die Oxacillin-Konzentrationen im Serum nach simultaner i.v.-Gabe von 2,5 g Oxacillin in Kombination mit 7,5 g Carbenicillin sind als Einzelwerte und arithmetische Mittel in der Tabelle 6 und der Abb. 2 dargestellt. Im Vergleich zu den Konzentrationen im Serum nach alleiniger Oxacillin-Gabe liegen die Serumwerte nach kombinierter Verabreichung 10 Minuten nach Beendigung der Infusion, sowie zu allen anderen Entnahmezeitpunkten, deutlich höher. Dieser Unterschied ist zum Zeitpunkt 10 Minuten statistisch signifikant ($p < 0,1$), desgleichen zum Zeitpunkt 120 Minuten ($p < 0,025$), sowie nach 3 und 4 Stunden ($p < 0,05$ bzw. $0,025$). Bei simultaner Gabe waren nach 6 Stunden noch geringe Mengen von Oxacillin (durchschnittlich $0,53 \mu\text{g/ml}$) nachweisbar, während bei alleiniger Gabe zu diesem Zeitpunkt kein Oxacillin im Serum der Probanden nachweisbar war.
- Aus der Tabelle 9 geht darüberhinaus hervor, daß auch einige berechnete Parameter des 1-Kompartiment-Modells sich bei kombinierter Gabe von der Einzelgabe statistisch signifikant voneinander unterscheiden (z.B. c_0 , k_2 , $t_{1/2}$ und V_p).

Die Harnrecovery nach Gabe der Kombination läßt mit 31,85 % der applizierten Dosis im Vergleich zur Recovery nach isolierter Gabe (= 48,6 %) eine um rund 17 % niedrigere Gesamtausscheidung in einer 8-Stunden-Sammelperiode erkennen (s. Tabelle 8 und Abb. 4).

5. DISKUSSION

Die Verlaufskurven der Carbenicillin-Serumspiegel zeigen deutlich einen biexponentiellen Abfall mit einer α -Phase von etwa einer Stunde. Die Angleichung an das 2-Kompartimentenmodell ist also genauer (Abb. 1).

Die Initialspiegel von 2030,9 mcg/ml bzw. 2112,2 mcg/ml liegen erheblich über den in der Literatur beschriebenen. Bodey (4) fand nach der Applikation von 5 g 300 mcg/ml; Wirth et al. (15) fanden nach 5 g 309 mcg/ml; Simon et al. (12) fanden nach 7 g 336 mcg/ml.

Auch die Harnrecovery liegt mit 100 % sehr hoch, selbst wenn die Angaben in der Literatur mit 40 - 90 % sehr schwanken.

Die Mittelwerte der Carbenicillin-Spiegel nach simultaner Applikation von Oxacillin liegen zwar zu allen Entnahmezeiten über den Spiegeln nach alleiniger Carbenicillin-Gabe, ohne daß diese Unterschiede jedoch statistische Signifikanz erreichen. Es scheint durch den Partner zu einer Art Parallelverschiebung nach oben zu kommen, was durch die Konkurrenz des Partners um das Trägereiweiß erklärt werden kann.

Dies bestätigt auch die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter; diese weisen nur Unterschiede mit geringer Signifikanz auf - mit zwei Ausnahmen: c_0 steigt von 1311,6 auf 1511,0 mcg/ml, V_{1K} fällt von 5,77 auf 4,99 l bei simultaner Oxacillin-Gabe ab. Die Signifikanz beträgt jeweils $p < 0,0025$.

Die errechneten Halbwertszeiten von 64,5 bzw. 60,2 min stimmen gut mit der Literatur überein. So fanden z.B. Dittert et al. (6) 46 min; Modr et al. (9) 59 min; Standiford et al. (14) 60 min; Wirth et al. (15) 70 min.

Auch die Eliminationskonstante k_2 stimmt gut mit den Befunden der Literatur überein.

Die totale Clearance liegt mit 63,3 bzw. 57,9 ml/min niedriger als die von Wirth (15), Dittert (6) und Modr (9) gefundenen Werte.

Die Carbenicillin-Ausscheidung ist bei simultaner Oxacillin-Gabe in den ersten beiden Stunden signifikant geringer ($2p < 0,05$), ab der vierten Stunde ist sie höher (4 - 6 h: $2p < 0,025$; 6 - 8 h: $2p < 0,0005$).

Die Verlaufskurven der Oxacillin-Serumspiegel zeigen den biexponentiellen Abfall nur angedeutet, da die α -Phase offensichtlich nur sehr kurz ist (Abb. 2). Die Angleichung an das 2-Kompartimenten-Modell ist so nur unwesentlich genauer als die Angleichung an das 1-Kompartiment-Modell. Die berechneten pharmakokinetischen Parameter stimmen sehr gut mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein. So ermittelten Dittert et al. (6) für die Halbwertszeit 42 min, Standiford et al. (14) 24 min, Wirth et al. (15) 55,7 min, Naumann et al. (10) 36 min bzw. 39 min bei gleichzeitiger Ampicillin-Gabe; der eigene Wert beträgt 24,2 min bzw. 36 min (bei simultaner Carbenicillin-Gabe).

Für die renale Clearance ermittelten Dittert et al. (6) nach Applikation von 0,25 g Oxacillin 217 ml/min, Standiford et al. (14) nach 1 g 190 ml/min, Wirth et al. (15) nach 5 g 94 ml/min. Der eigene Wert nach 2,5 g beträgt 165,5 ml/min bzw. 125,4 ml/min (bei simultaner Carbenicillin-Gabe). Es ergibt sich also eine eindeutige Abnahme der renalen Clearance bei steigender Dosis.

Als Gesamt-recovery im Harn fanden Dittert et al. (6) 43 %, Standiford et al. (14) 47 %, Wirth et al. (15) 41 %, Naumann et al. (10) 36 % bzw. 45 % (bei gleichzeitiger Ampicillin-Gabe). Der eigene Wert beträgt 48,6 % bzw. 31,8 % (bei gleichzeitiger Carbenicillin-Gabe).

Vergleicht man nun die pharmakokinetischen Parameter nach isolierter Oxacillin-Gabe mit den Parametern der Oxacillin-Carbenicillin-Kombination, so werden beträchtliche Unterschiede deutlich. Die Serumspiegel sind ab zwei Stunden nach Applikation signifikant höher; ebenso vergrößern sich Halbwertszeit und das Verteilungsvolumen signifikant. Eliminationskonstante k_2 und die renale Clearance hingegen werden signifikant kleiner.

Die Vorstellung, daß sich Penicilline in ihrer Pharmakokinetik gegenseitig nicht beeinflussen, scheint sicher nicht richtig zu sein. Manche Penicilline werden bekanntlich wenig metabolisiert und meist rasch und unverändert über die Niere ausgeschieden, wobei etwa 10 % der applizierten Substanz glomerulär filtriert und rund 90 % aktiv tubulosezerniert werden. Die künstliche Hemmung der sekretorischen Tubulusfunktion der Niere durch verschiedene Substanzen (z.B. Caronamid, Probenecid) und eine dadurch bedingte Prolongation und Erhöhung der Blutspiegelkurve des Penicillins und anderer Antibiotika mit überwiegender tubulo-renaler Elimination ist schon seit längerem bekannt und geht auf eine Zeit zurück, als Penicillin teuer und schwer erhältlich war (7). Man versuchte, durch gleichzeitige Probenecid-Gabe die Penicillin-Spiegel zu erhöhen und zugleich Penicillin einzusparen. Bei der intravenösen Applikation zweier Penicillinderivate gleichzeitig muß ein ähnlicher Vorgang wie bei Probenecid- oder Caronamid-Applikation diskutiert werden, nämlich die völlige Inanspruchnahme des tubulären Sekretionsvermögens der Niere durch ein Penicillinderivat, das eine (wenn auch geringgradig) höhere renale Clearance als die gleichzeitig applizierte Substanz hat. Es kommt zu einer Verdrängungsreaktion. Bei der Verdrängung eines Penicillins aus dem Transportsystem der Tubulusepithelien handelt es sich wahrscheinlich um einen Masseneffekt, der die sekre-

torische Leistungsfähigkeit der Tubuli derart in Beschlag nimmt, daß sie zur Ausscheidung des Kombinationspartners vorübergehend nicht mehr zur Verfügung steht. Die Substanz mit der höheren renalen Clearance bietet die geeignete Voraussetzung für eine erfolgreiche Konkurrenz um die sekretorische Tubuluskapazität (5). Inwieweit dabei die Aziditätsverhältnisse der jeweils konkurrierenden Substanzen eine Rolle spielen, muß vorerst noch offen bleiben (3).

Diesen Überlegungen zufolge scheint also Carbenicillin eine höhere Affinität zum tubulären Sekretionssystem zu besitzen als Oxacillin. Ein weiteres Indiz dafür ist das Phänomen, daß die Gesamtrecovery des Oxacillin bei gleichzeitiger Carbenicillin-Gabe signifikant niedriger ist als bei isolierter Applikation. Eine Erklärung dafür wäre, daß Oxacillin durch Carbenicillin vom tubulären Sekretionssystem verdrängt wird und deshalb in höherem Maße andere Eliminationsmechanismen des Körpers, z.B. durch Galle und Darm oder Metabolisierung, in Anspruch nimmt.

Für die renale Ausscheidung einer Substanz sind jedoch noch andere Faktoren von Bedeutung: so darf die unterschiedliche Eiweißbindung der applizierten Penicilline nicht außer Acht gelassen werden. Die Konkurrenz zwischen zwei Stoffen kann sich bereits im Serum abspielen.

Darüberhinaus spielen für die renale Ausscheidung einer Substanz neben der Molekülgröße, der pH-abhängigen Dissoziation und der Lipidlöslichkeit als weitere physikalisch-chemische Faktoren auch die elektrische Ladung und die Proteinbindung in Serum und Gewebe eine Rolle. Ob also Oxacillin und Carbenicillin neben der unterschiedlichen Serumeiweißbindung auch eine unterschiedlich große Affinität zum proximalen (und distalen) Sekretionssystem der Niere besitzen, die

wiederum auf unterschiedlichem Aziditäts- bzw. Basizitätsgrad der Substanzen beruht, muß vorerst noch offen bleiben.

Es muß jedoch angenommen werden, daß eine Verlängerung und Erhöhung der Serumspiegelverläufe auch höhere Gewebekonzentrationen der Substanzen bei kombinierter Applikation zur Folge haben. Diese Beobachtung könnte klinisch von Bedeutung sein.

Beavis (1) konnte kürzlich zeigen, daß nach einer kombinierten intravenösen Bolusinjektion von Ampicillin und Flucloxacillin sowohl die Serum-, als auch die Konzentrationen im Hüftgelenk und im Knochen deutlich höher lagen, als bei alleiniger Gabe der beiden Substanzen in gleicher Dosierung.

Insofern scheinen höhere Serumkonzentrationen auch höhere Gewebespiegel zur Folge zu haben.

6. ZUSAMMENFASSUNG

7,5 g Carbenicillin, 2,5 g Oxacillin und die Kombination beider Substanzen wurden jeweils zehn freiwilligen Versuchspersonen intravenös appliziert. Serumspiegelverläufe und Harnrecovery der Probanden wurden experimentell bestimmt, die pharmakokinetischen Parameter im Ein- und Zwei-Kompartimentenmodell wurden berechnet.

Die Serumspiegel der applizierten Penicilline bei Verabreichung in Kombination liegen zu sämtlichen Entnahmezeitpunkten über denjenigen der Einzelapplikation.

Während es bei Carbenicillin durch die Kombination mit Oxacillin nur zu geringen Änderungen in der Pharmakokinetik kommt, wird bei Oxacillin durch die Kombination mit Carbenicillin die Halbwertszeit und das Verteilungsvolumen größer, Eliminationskonstante und renale Clearance werden kleiner. Es muß ein ähnlicher Vorgang wie bei Probenecid- oder Caronamid-Gabe diskutiert werden. Man kann davon ausgehen, daß eine Verlängerung und Erhöhung der Serumspiegelverläufe der Partner bei kombinierter Verabreichung auch höhere Gewebekonzentrationen zur Folge hat. Dies könnte klinisch von Bedeutung sein.

Tab. 1: Carbenicillin-Serumkonzentrationen bei 10 Versuchspersonen nach i.v. Injektion von 7,5 g Carbenicillin (Infusionszeit 10 Minuten; Entnahmekzeiten nach Infusionsende; Konzentrationen in µg/ml)

Proband Nr.	Gewicht in kg	Alter in Jahren	Leer- wert	10 min.	30 min.	1h	2h	3h	4h	6h
1 R.S. w	40	26	Ø	1796,9	1011,0	672,3	270,3	179,2	105,0	54,2
2 M. w	43	22	Ø	1728,6	757,5	684,6	417,2	224,1	172,0	81,7
3 M.H. m	71	25	Ø	2404,4	1135,7	585,8	372,6	326,4	124,0	52,5
4 S.U. m	74	20	Ø	2830,7	944,7	535,3	324,0	239,7	120,9	54,6
5 S.F. m	80	23	Ø	2079,1	1004,0	486,2	272,7	158,1	74,4	19,8
6 T.R. m	80	32	Ø	1903,8	815,7	448,5	270,7	137,7	65,1	21,1
7 P.F. m	85	35	Ø	1778,6	632,5	419,8	242,4	155,6	71,3	14,3
8 B.H. m	73	27	Ø	1728,4	991,5	385,0	205,0	134,1	66,7	19,8
9 E.K. m	71	27	Ø	2354,7	652,6	551,2	217,2	108,1	67,9	23,1
10 H.M. m	65	28	Ø	1703,4	828,3	422,8	267,7	123,9	65,1	21,2
Mittelwert $\bar{x}$	60	26	-	2030,9	877,3	519,1	286,0	178,7	93,2	36,2
S_x				381,7	166,4	105,3	66,9	66,8	36,2	22,7
Schwankungs- bereich				1703,4- 2830,7	632,5- 1135,7	385,0- 684,6	205,0- 417,2	108,1- 326,4	65,1- 172,0	14,3- 81,7

Tab 2 : Carbenicillin-Serumkonzentrationen bei 10 Versuchspersonen nach simultaner i.v.-Injektion von 7,5 g Carbenicillin und 2,5 g Oxacillin
(Infusionszeit 10 Minuten; Entnahmezeiten nach Injektionsende; Konzentrationen in $\mu\text{g/ml}$)

Proband Nr	Gewicht in kg	Alter in Jahren	Leer- wert	10 min.	30 min	1h	2h	3h	4h	6h
11 B.J. w	52	24	Ø	1757,0	756,0	509,2	288,0	216,0	90,0	25,8
12 S.M. w	56	28	Ø	1957,8	1026,9	600,4	412,0	228,0	136,0	33,0
13 L.K. m	78	27	Ø	2635,5	869,4	421,8	224,0	128,0	61,0	16,8
14 H.M. m	65	28	Ø	2660,6	1020,6	444,6	248,0	140,0	78,0	16,8
15 G.M. m	52	23	Ø	1882,5	1108,8	676,4	456,0	246,0	100,0	34,8
16 S.F. m	80	23	Ø	1970,4	995,4	539,6	368,0	166,0	90,0	30,0
17 S.B. m	72	24	Ø	1882,5	1045,8	623,2	364,0	216,0	152,0	41,4
18 T.R. m	80	32	Ø	2359,4	1159,2	570,0	284,0	118,0	72,0	21,0
19 K.H. m	82	26	Ø	2108,4	1272,6	524,4	276,0	135,0	72,0	15,6
20 Z.N. m	65	33	Ø	1907,6	1234,8	524,4	276,0	246,0	125,0	35,0
Mittelwert $\bar{x}$ 68		27	-	2112,2	1049,0	543,4	319,6	183,9	97,6	27,0
S $\bar{x}$				325,4	157,2	77,8	75,9	51,5	30,4	9,1
Schwankungs- bereich				1757,0- 2660,6	756,0- 1272,6	421,8- 676,4	224,0- 456,0	118,0- 246,0	61,0- 152,0	15,6- 41,4

Tab 2 : Carbenicillin-Ausscheidung im Harn bei 10 Versuchspersonen
nach i.v.-Injektion von 7,5 g Carbenicillin
(Injektionszeit 10 Minuten)

Proband Nr.	Gewicht in kg	0 - 2 h			2 - 4 h			4 - 6 h			6 - 8 h			0 - 8 h	
		V (ml)	C ($\mu\text{g/ml}$)	m (g)	V (ml)	C ($\mu\text{g/ml}$)	m (g)	V (ml)	C ($\mu\text{g/ml}$)	m (g)	V (ml)	C ($\mu\text{g/ml}$)	m (g)		
1 R.S. w	40	160	20721	3,32	70	24625	1,72	60	22523	1,35	25	13363	0,33	6,72	
2 L.M. w	43	165	29429	4,85	85	33033	2,8	75	12913	0,97	30	6096	0,18	8,8	
3 M.H. m	71	105	32016	3,36	95	23023	2,19	80	11411	0,91	40	3143	0,13	6,59	
4 S.U. m	74	145	41021	5,95	105	16016	1,68	95	4284	0,41	60	3063	0,18	8,22	
5 S.F. m	80	80	55028	4,40	70	25526	1,79	75	12012	0,90	95	4605	0,44	7,53	
6 T.R. m	80	95	46023	4,37	175	9309	1,63	145	5606	0,81	85	3083	0,26	7,07	
7 P.F. m	85	105	55055	5,78	90	21021	1,89	90	6907	0,62	80	1051	0,08	8,37	
8 B.H. m	73	65	90790	5,90	65	30906	2,00	55	11710	0,64	45	7005	0,32	8,86	
9 H.K. m	71	100	55085	5,51	245	7984	1,96	230	2300	0,53	165	2342	0,39	8,39	
10 H.M. m	65	105	51719	5,43	85	22922	1,95	100	7423	0,74	130	2342	0,30	8,42	
Mittelwert $\bar{x}$				4,89			1,96			0,79			0,26	7,90	
S $\bar{x}$				1,00			0,34			0,27			0,12	0,85	
Ausscheidung in % der Dosis				65,2			26,2			10,5			3,5	105,4	

V = ausgeschiedenes Harnvolumen (ml)

C = Carbenicillin-Konzentration im Harn

m = ausgeschiedene Carbenicillinmenge

Tab. 4 : Carbenicillin-Ausscheidung im Harn bei 10 Versuchspersonen nach simultaner i.v.- Injektion von 7,5 g Carbenicillin und 2,5 g Oxacillin (Injektionszeit 10 Minuten)

Proband Nr.	Gewicht in kg	0 - 2 h			2 - 4 h			4 - 6 h			6 - 8 h			0 - 8 h		
		V (ml)	c ($\mu\text{g/ml}$)	m (g)	V (ml)	c ($\mu\text{g/ml}$)	m (g)	V (ml)	c ($\mu\text{g/ml}$)	m (g)	V (ml)	c ($\mu\text{g/ml}$)	m (g)	V (ml)	c ($\mu\text{g/ml}$)	m (g)
11 B.J. w	52	115	35131	4,04	70	27735	1,94	75	16077	1,21	105	9538	1,00	8,19		
12 S.M. w	56	150	35501	5,33	60	14237	0,85	60	14336	0,86	45	11044	0,50	7,54		
13 L.K. m	78	155	23297	3,61	80	33282	2,66	70	11981	0,84	100	4116	0,41	7,52		
14 H.M. m	65	140	35131	4,92	40	57319	2,30	80	9728	0,78	75	9413	0,70	8,70		
15 G.M. m	52	170	24407	4,15	45	45855	2,06	40	25088	1,00	95	8208	0,78	7,99		
16 S.F. m	80	190	24592	4,67	95	13868	1,32	60	17408	1,04	65	11170	0,72	7,75		
17 S.B. m	72	165	22188	3,66	75	22743	1,71	50	19251	0,96	40	12426	0,50	6,83		
18 T.R. m	80	455	7581	3,45	175	8321	1,46	135	6144	0,83	155	3313	0,51	6,25		
19 K.H. m	82	230	20709	4,76	110	13868	1,53	130	11571	1,50	120	3062	0,36	8,15		
20 Z.N. m	65	210	15532	3,26	120	14422	1,73	100	12288	1,23	130	5221	0,68	6,90		
Mittelwert $\bar{x}$				4,19			1,76			1,03			0,62	7,58		
S $_{\bar{x}}$				0,7			0,52			0,23			0,2	0,72		
Ausscheidung in % der Dosis				55,9			23,5			13,7			8,3	101,1		

V = ausgeschiedenes Harnvolumen (ml)

c = Carbenicillin-Konzentration im Harn

m = ausgeschiedene Carbenicillinmenge

Tab. 5 : Oxacillin-Serumkonzentrationen bei 10 Versuchspersonen nach i.v.-Injektion von 2,5 g Oxacillin (Infusionszeit 10 Minuten; Entnahmezeiten nach Infusionsende; Konzentrationen in $\mu\text{g/ml}$)

Proband Nr.	Gewicht in kg	Alter in Jahren	Leer- wert	10 min.	30 min.	1h	2h	3h	4h
1 G.T. w	48	23	Ø	271,1	117,2	45,4	8,5	0,7	0,29
2 G.M. w.	51	25	Ø	321,3	127,3	62,2	7,3	2,7	0,38
3 O.D. w	53	37	Ø	330,7	148,1	64,6	10,4	1,8	0,39
4 S.F. m	80	23	Ø	224,5	155,6	46,6	8,6	2,5	1,07
5 H.K. m	71	27	Ø	355,7	145,6	27,3	4,4	1,1	0,22
6 H.M. m	65	28	Ø	591,2	220,9	51,5	8,3	1,6	0,31
7 S.B. m	72	24	Ø	455,9	243,5	98,0	22,5	4,8	1,01
8 B.W. m	86	24	Ø	444,7	133,9	36,4	6,7	1,6	0,39
9 S.K. m	69	25	Ø	534,9	138,5	76,8	12,8	2,9	0,55
10.T.H. m	72	35	Ø	264,5	204,7	111,1	6,9	2,4	0,56
Mittelwert $\bar{x}$	67	27	-	379,5	163,5	62,0	9,6	2,2	0,52
$S_{\bar{x}}$				122,2	43,4	26,7	5,0	1,2	0,3
Schwankungs- bereich				224,5- 591,2	117,2- 243,5	27,3- 111,1	4,4- 22,6	0,7- 4,8	0,22- 1,07

Tab. 6: Oxacillin Serumkonzentrationen bei 10 Versuchspersonen nach simultaner i.v.-Injektion von 2,5 g Oxacillin und 7,5 g Carbenicillin (Infusionszeit 10 Minuten; Entnahmezeiten nach Infusionsende; Konzentrationen in $\mu\text{g/ml}$)

Proband Nr.	Gewicht in kg	Alter in Jahren	Leer- wert	10 min.	30 min.	1h	2h	3h	4h	6h
11 B.J. w	52	24	Ø	526,1	218,4	139,1	12,9	6,2	2,9	0,52
12 S.M. w	56	28	Ø	460,9	160,6	83,6	20,2	4,8	1,3	0,48
13 L.K. m	78	27	Ø	310,6	220,9	73,0	13,0	4,4	1,56	0,56
14 H.M. m	65	28	Ø	566,1	175,7	64,6	14,8	3,3	1,24	0,5
15 G.M. m	52	23	Ø	701,4	326,3	136,8	47,4	21,8	8,15	0,81
16 S.F. m	80	23	Ø	410,8	130,5	41,0	10,3	2,4	0,98	0,41
17 S.B. m	72	24	Ø	357,0	140,6	78,3	26,0	6,4	2,02	0,49
18 T.R. m	80	32	Ø	310,6	128,0	46,4	11,6	2,3	1,0	0,43
19 K.H. m	82	26	Ø	661,3	133,0	57,0	14,0	2,8	1,52	0,42
20 Z.N. m	65	33	Ø	415,8	140,6	69,2	10,6	3,6	1,34	0,65
Mittelwert $\bar{x}$	68	27	-	472,1	177,5	78,9	18,1	5,8	2,2	0,53
$S_{\bar{x}}$				138,5	59,5	33,8	11,4	5,8	2,17	0,12
Schwankungs- bereich				310,6- 701,4	128,0- 326,3	41,0- 139,1	10,3- 47,4	2,3- 21,8	1,0- 8,15	0,4- 0,81

Tab. 7: Oxacillin-Ausscheidung im Harn bei 10 Versuchspersonen
nach i.v.-Injektion von 2,5 g Oxacillin
(Injektionszeit 10 Minuten;)

Proband Nr.	Gewicht in kg	0 - 2 h				2 - 4 h				4 - 6 h			0 - 6 h	
		V (ml)	c (μ g/ml)	m (mg)	V (ml)	c (μ g/ml)	m (mg)	V (ml)	c (μ g/ml)	m (mg)	V (ml)	c (μ g/ml)	m (mg)	m (mg)
1 G.T. w	48	130	9413	1223,69	35	961,0	33,64	25	117,2	2,93			1260,26	
2 G.N. w	51	160	10343	1654,88	65	1009,1	65,59	60	141,4	8,48			1728,95	
3 O.D. w	53	220	5928	1304,16	75	793,4	59,51	75	64,5	4,84			1368,51	
4 S.F. m	80	95	7798	740,81	85	941,4	80,02	30	43,9	1,32			822,15	
5 H.K. m	71	130	5716	746,98	120	588,4	70,61	145	66,8	9,69			827,28	
6 H.M. m	65	120	14365	1723,80	100	622,0	62,20	45	173,2	7,79			1793,79	
7 S.B. m	72	115	11287	1298,01	95	958,2	91,03	55	115,5	6,35			1395,39	
8 B.W. m	86	235	3762	884,07	135	272,3	36,72	75	72,0	5,4			926,19	
9 S.K. m	69	110	4857	534,27	95	664,0	63,08	65	107,9	7,01			604,36	
10 T.H. m	72	420	2979	1251,18	435	375,8	63,47	315	68,7	1,64			1436,29	
Mittelwert $\bar{x}$				1136,18			72,59			7,55			1216,32	
S $\bar{x}$				397,67			36,33			5,56			403,76	
Ausscheidung in % der Dosis				45,4			2,9			0,3			48,6	

V = ausgeschiedenes Harnvolumen (ml)

c = Oxacillin-Konzentration im Harn

m = ausgeschiedene Oxacillinmenge

Tab. 3: Oxacillin-Ausscheidung im Harn bei 10 Versuchspersonen nach simultaner i.v.-Injektion von 7,5 g Carbenicillin und 2,5g Oxacillin (Injektionszeit 10 Minuten)

Proband Nr.	Gewicht in kg	0 - 2 h			2 - 4 h			4 - 6 h			6 - 8 h			0 - 6 h	
		V (ml)	C (µg/ml)	m (mg)	V (ml)	C (µg/ml)	m (mg)	V (ml)	C (µg/ml)	m (mg)	V (ml)	C (µg/ml)	m (mg)		
11 B.J. w	52	115	3963	455,75	70	801,0	56,07	75	113,1	8,48	105	19,08	2,00	522,30	
12 S.M. w	56	150	4507	676,05	60	1773,0	106,38	60	326,2	19,57	45	93,0	4,19	806,19	
13 L.K. m	78	155	5143	797,17	80	774,0	61,29	70	161,6	11,31	100	58,2	5,82	875,59	
14 H.N. m	65	140	3207	448,98	40	1107,0	44,28	80	147,5	11,80	75	61,2	4,59	509,65	
15 G.M. m	52	170	3086	524,62	45	1593,0	71,69	40	249,5	9,98	95	60,6	5,76	612,05	
16 S.F. m	80	190	4235	804,65	95	819,0	77,91	60	289,9	17,39	65	87,0	5,66	905,5	
17 S.B. m	72	165	5385	888,53	75	1269,0	95,18	50	919,1	45,96	40	106,0	4,24	1033,91	
18 T.R. m	80	455	2359	1073,35	75	530,0	92,75	135	115,1	15,54	155	17,2	2,67	1184,31	
19 K.H. m	82	230	2783	640,09	10	855,0	94,05	130	131,3	17,07	120	48,6	5,83	757,04	
20 Z.N. m	65	210	3146	660,66	120	634,5	76,14	100	123,2	12,32	130	24,6	3,2	752,32	
Mittelwert $\bar{x}$				696,98			77,63			16,94			4,4	795,89	
S $\bar{x}$				198,4			19,7			10,8			1,47	216,0	
Ausscheidung in % der Dosis				27,9			3,1			0,68			0,17	31,85	

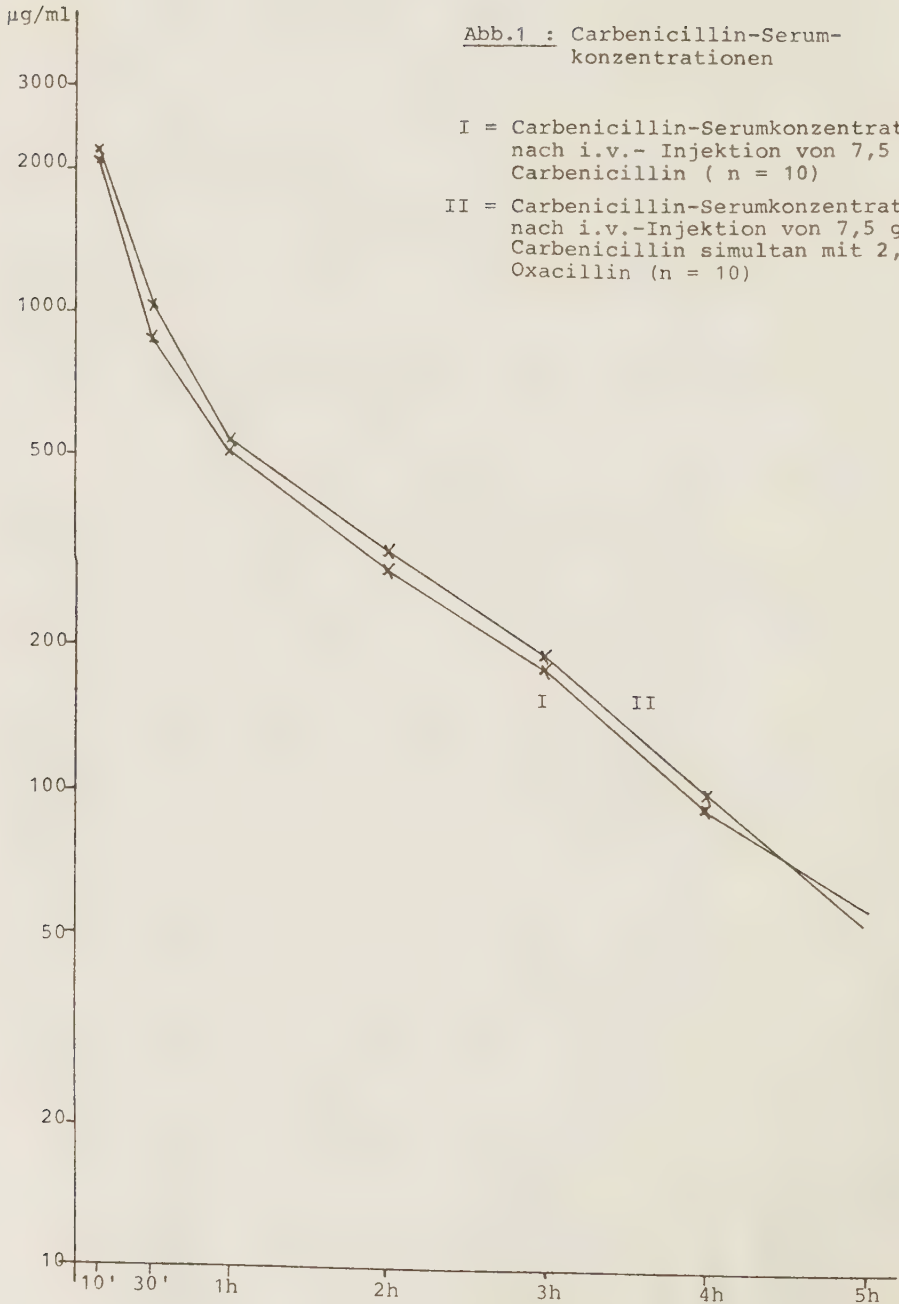
V = ausgeschiedenes Harnvolumen (ml)
 C = Oxacillin Konzentration im Harn
 m = ausgeschiedene Oxacillinmenge

Tabelle :

Vergleich pharmakokinetischer Parameter mittels t-Test (für verbundene Stichproben)

1-Kompartiment-Modell

Substanz	SP	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	k_{z1} (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	V_p (ml)	F_0 ($\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Cl_t (TC) (ml/min)
Carbenicillin 7,5 g	$\bar{x}$	1311,6	0,01095	64,540	5,77	122233	63,3
	$S_{\bar{x}}$	$\pm 140,8$	$\pm 0,00149$	$\pm 10,173$	$\pm 0,57$	± 23430	$\pm 11,3$
Carbenicillin 7,5g (simultan mit Oxacil.2,5)	$\bar{x}$	1511,0	0,01164	60,157	4,99	130702	57,9
	$S_{\bar{x}}$	$\pm 122,7$	$\pm 0,00125$	$\pm 6,33$	$\pm 0,43$	± 13405	$\pm 6,0$
	t	3,3763	1,12199	-1,1555	3,4546	0,9921	-1,3347
	2p	0,0025	ns	ns	0,0025	ns	0,1
Oxacillin 2,5g	$\bar{x}$	382,5	0,02881	24,21	6,94	13310	198,8
	$S_{\bar{x}}$	$\pm 99,4$	$\pm 0,00236$	$\pm 2,09$	$\pm 1,78$	± 3522	$\pm 47,3$
Oxacillin 2,5g (simultan mit Carb, 7,5 g)	$\bar{x}$	278,0	0,01926	36,02	9,99	14519	192,8
	$S_{\bar{x}}$	$\pm 112,8$	$\pm 0,00063$	$\pm 1,19$	$\pm 2,97$	± 6316	$\pm 57,7$
	t	2,200	12,37	15,50	2,785	0,528677	-0,254306
	2p	0,025	0,0005	0,0005	0,01	ns	ns



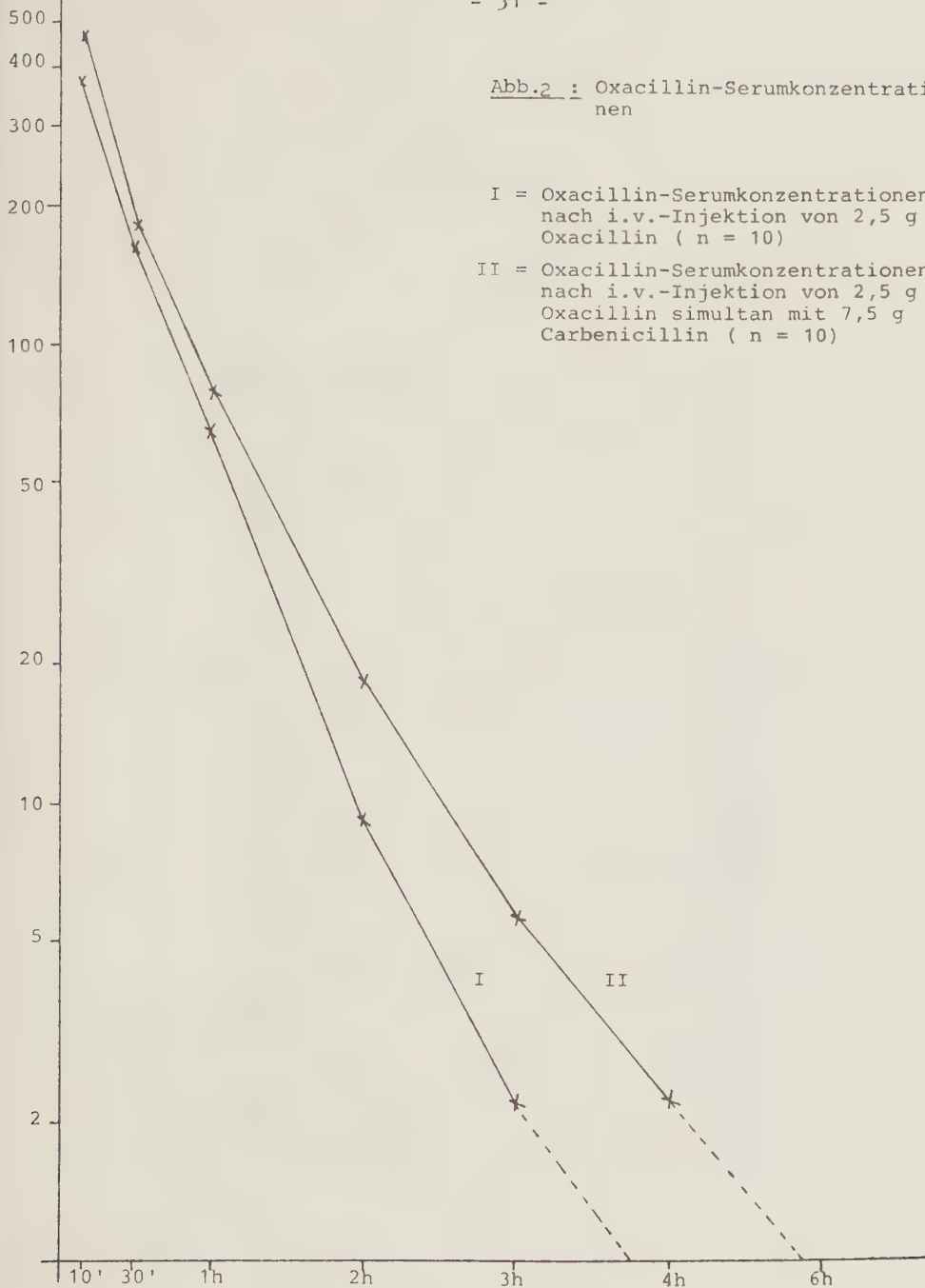
$\mu\text{g/ml}$

- 31 -

Abb.2 : Oxacillin-Serumkonzentrationen

I = Oxacillin-Serumkonzentrationen
nach i.v.-Injektion von 2,5 g
Oxacillin (n = 10)

II = Oxacillin-Serumkonzentrationen
nach i.v.-Injektion von 2,5 g
Oxacillin simultan mit 7,5 g
Carbenicillin (n = 10)

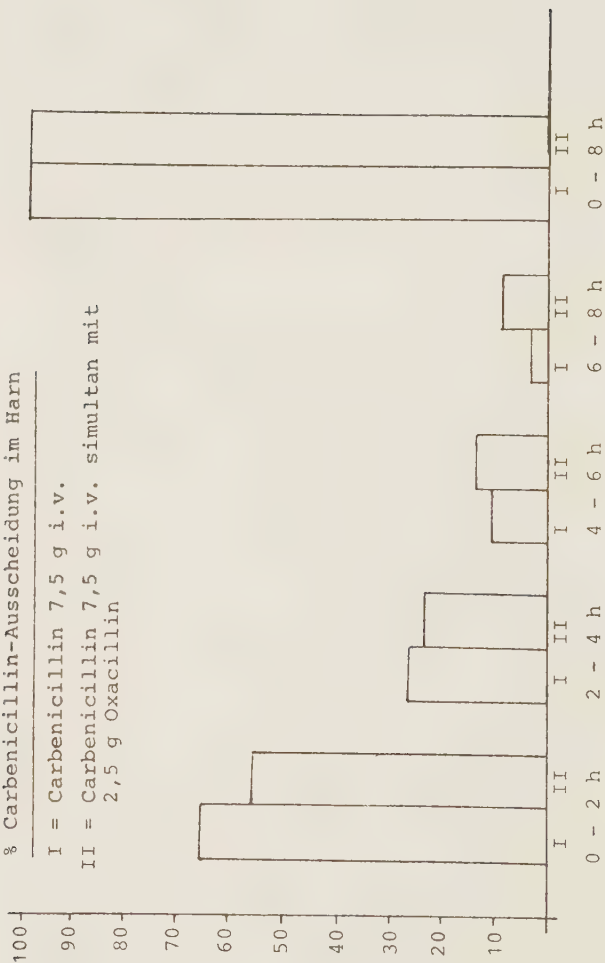


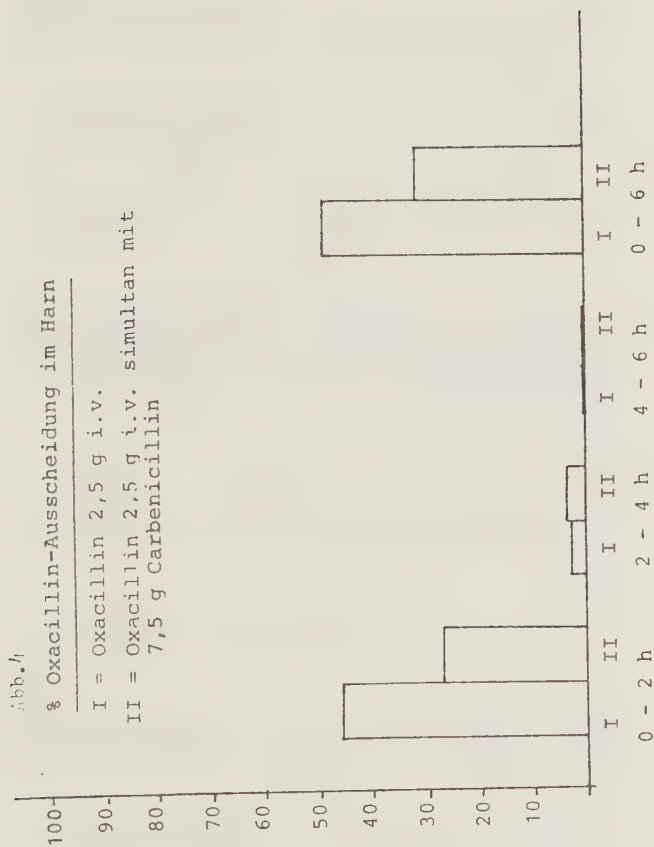
Tab.

% Carbenicillin-Ausscheidung im Harn

I = Carbenicillin 7,5 g i.v.

II = Carbenicillin 7,5 g i.v. simultan mit
2,5 g Oxacillin





8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Beavis, J.P., R.L. Parsons, J.A. David, G.M. Paddock, M. Lawrence: Plasma, hip capsule, bone, and drain fluid concentrations of cefazolin, flucloxacillin, and ampicillin during total hip replacement. *Current Chemotherapy (Proc. 10th International Congr. of Chemoth.)* Vol I, (1978) 399-400
2. Bennett, J.V., J.L. Brodie, E. J. Benner, W.M.M. Kirby: Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Appl. Microbiol.* 14, 170-177 (1966)
3. Bergan, T., Øydvín, B.: Cross-Over Study of Penicillin Pharmacokinetics after Intravenous Infusion. *Chemotherapy* 20: 263-279 (1974)
4. Bodey, G.P., Rodrigues, V. and Stewart, D.: Clinical pharmacological studies of carbenicillin. *Amer. J. med. Sci.* 257: 185-190 (1969)
5. Deetjen, P.: Die Wirksamkeit von Antibiotika bei Harnwegsinfektionen in Abhängigkeit vom Nierenfunktionszustand. *Verh. Ber. Deutsche Ges. f. Urologie*, 28. Tagg. Innsbruck 1976, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 193-195
6. Dittert, L.W., W.O. Griffen, J.C. LaPiana, F.J. Shainfeld, J.T. Doluisio: Pharmacokinetic interpretation of penicillin levels in serum and urine after intravenous administration. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 1969, 42-48
7. Dost, F.H.: *Grundlagen der Pharmakokinetik*, 2. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart 1968, S. 164-169
8. Knudsen, E.T., Robinson, G.N. and Sutherland, R.: Carbenicillin: a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. *Brit. med. J.* ii 75-78 (1967)
9. Modr, Z., Dvoracek, K.: Pharmacokinetics of carbenicillin. *Int. J. clin. Pharmacol. Suppl. Pyopen* S. 21

10. Naumann, P., H. Lode, E. Reintjens:
Zur Kombinationsbehandlung mit
Penicillinen. Nachweisverfahren und
Pharmakokinetik von Oxacillin und
Ampicillin bei simultaner Verabreichung.
Arzneim. Forsch. 23 (1973) 218-225
11. Oberzill, W.: Mikrobiologische Analytik,
S. 245-288. Hans Carl, Nürnberg 1967
12. Simon, C., Hamacher, A., Malercyk, V.,
Rohwedder, A.J.,
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 21, 78 (1971)
13. Sippel, J.: Pharmakokinetik von Ampicillin
und Ciclacillin nach intravenöser Applika-
tion. Dissertation Gießen 1974
14. Standiford, H.C., Jordan, M.C. and Kirby,
W.M.M.: Clinical pharmacology of carbeni-
cillin compared with other penicillins.
J. infect. Dis. 122: suppl., pp. 9-13
(1970)
15. Wirth, K., J.H. Hengstmann, F.H. Lange-
bartels, S. Träger: Zur Kinetik von
Ampicillin, Oxacillin und Carbenicillin
nach intravenöser Kurzinfusion beim Menschen.
Arzneim. Forsch. 26 (1976) 1709-1715

Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. D. Adam danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, die großzügige Arbeitsmöglichkeit in seinem Labor, sowie die jederzeit rasche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Ebenso danke ich Fräulein Inge Voigt für die wertvollen Anregungen bei labortechnischen Fragen und den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik im Klinikum Großhadern für die Arbeitsmöglichkeit in ihrem Hause.

LEBENS LAUF

Am 6. November 1952 wurde ich als Sohn des Bundesbahnbeamten Kurt Seitz und seiner Ehefrau Martha in Augsburg geboren.

1959 kam ich in die Volksschule St. Georg in Augsburg

1963 trat ich in das Humanistische Gymnasium bei St. Stephan, Augsburg, ein

1972 bestand ich dort das Abitur

1972 immatrikulierte ich mich im Herbst an der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Studium der Humanmedizin

1975 bestand ich im März die Ärztliche Vorprüfung und legte

1976 im März den Ersten Teil der Ärztlichen Prüfung

1978 im März den Zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung und

1979 im April den Dritten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

